

## 明細書

## 唾液分泌促進剤並びにこれを配合した口腔用組成物及び食品組成物

## 技術分野

5 本発明は、口腔内の乾燥を癒す唾液分泌促進剤、並びにこれを配合した口腔用組成物及び食品組成物に関する。

## 背景技術

10 口腔内の乾燥は日常生活でも経験され、べとべとした不快感、会話の困難さ、口臭の発生等を伴う。更に病的になると、口腔内菌叢の変化から、う蝕、歯周疾患、粘膜の感染症等、口腔機能の不全を生ずる。従って、唾液の分泌を促進して口腔内を潤すことは、口腔を爽快に保ち、口腔疾患を予防する上で重要である。

そこで、口腔内を爽快に保ち、口腔疾患を予防するために、口腔内を潤すことが要求され、例えばWO 00/56344号公報では保湿剤であるヒアルロン酸の利用が提案されている。また、積極的に唾液の分泌を促進して口腔内を潤すことも提案され、例えば、特開昭56-22719号公報には梅干しや梅酢を、特開平7-101856号公報には有機酸をそれぞれ唾液分泌促進剤として使用することが提案されている。酸味刺激による唾液分泌以外では、特開平10-182392号公報にはアオギリ科植物コーラノキ種子を、特開2002-265375号公報にはフウチョウソウ科植物バビンロウ、スイビンロウ及びセリ科植物ツボクサをそれぞれ唾液分泌促進剤として使用することが提案されている。

しかし、ヒアルロン酸には保湿作用はあるものの、積極的に唾液分泌を促進する作用は認められない。一方、上記に係る唾液分泌促進剤は多少なりとも味があるため用途が制限される。

25

## 発明の開示

本発明は、無味でしかも保湿作用のある唾液分泌促進剤、並びにそれを配合した歯磨、洗口剤、人工唾液、義歯安定剤、給水吸引機能付き口腔ケアシステム用溶液等の口腔用組成物、及び嚥下補助剤、チューインガム、キャンディ、ドリン

ク剤、グミ等の食品組成物を提供することを目的とする。

本発明者らは、上記目的を達成するため鋭意検討を行った結果、ポリグルタミン酸及びその塩に優れた唾液分泌促進活性と保湿作用があり、しかも味がほとんど無く、口腔用組成物、食品組成物に配合してもその味を損なうことがないことを知見し、本発明をなすに至ったものである。

従って、本発明はポリグルタミン酸又はその塩からなることを特徴とする唾液分泌促進剤、並びにこれを配合した口腔用組成物及び食品組成物を提供する。

本発明の唾液分泌促進剤によれば、重度な口腔乾燥症に対しても口腔粘膜に潤いを与えることができる。これにより口腔内の乾燥に伴うべとべとした不快感、会話の困難さ、口臭の発生等が速やかに解消される。また、う蝕、歯周疾患、粘膜の感染症等、口腔機能の不全を予防することができる。この場合、味がほとんど無いため、口腔用組成物、食品組成物に用途制限なく配合できる。更に、本発明の唾液分泌促進剤は、納豆の粘質成分としても知られており、安全性が高く、口腔用品、食品の素材として最適である。

15

#### 図面の簡単な説明

第1図は、実験例1における平均分子量120万の $\gamma$ -ポリグルタミン酸ナトリウムの経時による累積唾液量を示すグラフである。

20 第2図は、実験例1における平均分子量120万の $\gamma$ -ポリグルタミン酸カリウムの経時による累積唾液量を示すグラフである。

第3図は、実験例1における平均分子量30万の $\gamma$ -ポリグルタミン酸ナトリウムの経時による累積唾液量を示すグラフである。

第4図は、実験例1におけるヒアルロン酸ナトリウムの経時による累積唾液量を示すグラフである。

25

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明で唾液分泌促進剤として用いられるポリグルタミン酸としては、化学的に合成される $\alpha$ 又は $\gamma$ -ポリグルタミン酸、あるいは各種菌株からの発酵生産物として得られる天然 $\alpha$ 又は $\gamma$ -ポリグルタミン酸、それにその塩が使用できる。

この場合、口腔用組成物、食品に配合することから天然のポリグルタミン酸が好ましく、工業的に大量生産できる $\gamma$ -ポリグルタミン酸が最も好適である。ポリグルタミン酸はD体でもよいしL体でもよい。ポリグルタミン酸は水に不溶であるが、塩にすると水溶性となる。この時の塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、エタノールアミン塩、塩基性アミノ酸塩など、口腔用組成物、食品として使用できるものならばよい。本発明に用いられる塩の中和度は、その1質量%濃度の水溶液がpH 1～pH 14の範囲で目的に応じて任意に選ぶことができる。本発明に用いるポリグルタミン酸の分子量は特に限定されないが、後述する方法によるナトリウム塩換算の重量平均分子量が1万～500万、好ましくは2万～400万、より好ましくは4万～300万、更に好ましくは5万～200万の範囲であることがよく、製品の種類により各種分子量のものを使用することができる。

特に好ましいものとしては、下記式(1)で示されるポリグルタミン酸ナトリウムが挙げられる。

15



(但し、 $n = 66 \sim 33112$ 、特に $331 \sim 13245$ の整数)

本発明の唾液分泌促進剤(ポリグルタミン酸又はその塩)を口腔用組成物、食品組成物に使用する場合、ポリグルタミン酸又はその塩は使用時の濃度が全体の0.001～10% (質量%、以下同様)、好ましくは0.005～7%、より好ましくは0.01～5%、更に好ましくは0.05～3%となるように配合することが好ましい。少なすぎると良好な効果が発揮されない場合があり、多すぎると粘度が高くなり、使用感に影響を及ぼすおそれがある。

この場合、本発明の唾液分泌促進剤の投与量は唾液分泌促進有効量であり、適宜選定されるが、一回の投与量は通常0.01～1gの範囲であり、一日1～6回投与することができる。

本発明の唾液分泌促進剤は、口腔用組成物（歯磨類、洗口剤、咀嚼錠、口腔用軟膏、うがい用錠剤、トローチ、人工唾液、義歯安定剤、給水吸引機能付き口腔ケアシステム用溶液など）、食品組成物（嚥下補助剤、キャンディ、チューインガム、ドリンク剤、グミなど）に配合でき、その種類、剤型に応じ、上記必須成分に加えて任意成分としてその他の公知の添加剤を配合することができる。

例えば、洗口液等の液状口腔用組成物及びペースト状口腔用組成物の場合、粘稠剤、粘結剤、界面活性剤、甘味剤、防腐剤、着色剤、香料、各種有効成分などを配合し得る。これら成分を水と混合して製造することができる。また、歯磨組成物の場合であれば、研磨剤を配合し得る。

ここで、粘稠剤としては、ソルビトール、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、キシリトール、マルチトール、ラクチトール等の多価アルコールが挙げられる。これらの配合量は、ペースト状組成物の場合、組成物全体の5～50%、特に20～45%とすることが好ましい。液状組成物の場合は、0～50%、特に1～20%配合することができる。

粘結剤としては、カラギーナン、ヒドロキシエチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステル、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸ナトリウム、キサンタンガム、タラガム、グアガム、ローカストビーンガム、ジェランガム、ゼラチン、カードラン、アラビアガム、寒天、ペクチン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ブルラン等が挙げられる。粘結剤の配合量は、剤型により調整できるが、練歯磨等のペースト状組成物では0.1～5%、液体歯磨及び洗口剤等の液状組成物には0～5%配合することができる。

界面活性剤としては、アニオン性界面活性剤、カチオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤等を配合し得、具体的にはラウリル硫酸ナトリウム、 $\alpha$ -オレフィンスルホン酸ナトリウム、N-アシルグルタメート、2-アルキル-N-カルボキシメチル-N-ヒドロキシエチルイミダゾリニウムペタイン、N-アシルタウレート、ショ糖脂肪酸エステル、アルキロールアマイド、ポリオキシエチレン

硬化ヒマシ油、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、ラウロイルサルコシンナトリウム、アルキルポリグルコシド、ポリオキシエチレンアルキルエーテルスルホ酸等が挙げられる。界面活性剤の配合量は、通常  
5 、組成物全体に対して0.5～5%である。

甘味剤としては、サッカリンナトリウム、ステビオサイド、ステビアエキス、パラメトキシシンナミックアルデヒド、ネオヘスペリジルヒドロカルコン、ペリラルチン等が挙げられる。着色剤としては、青色1号、黄色4号、二酸化チタン等が挙げられる。防腐剤としては、パラオキシ安息香酸エステル、安息香酸ナトリウム等が挙げられる。  
10

香料としては、1-メントール、カルボン、アнетール、リモネン等のテルペ  
ン類又はその誘導体やペパーミント油等が挙げられる。

更に、液状組成物には、エタノール等の非毒性溶剤を0～30%、特に1～2  
5%配合することができる。

研磨剤としては、シリカゲル、沈降シリカ、アルミノシリケート、ジルコノシリケート等のシリカ系研磨剤、第2リン酸カルシウム2水和物及び無水和物、ピロリン酸カルシウム、第3リン酸カルシウム、ハイドロキシアパタイト、炭酸カルシウム、水酸化アルミニウム、アルミナ、炭酸マグネシウム、第3リン酸マグ  
ネシウム、ゼオライト、ケイ酸ジルコニウム、合成樹脂系研磨剤等が挙げられる  
20 。

研磨剤の配合量は、剤型により調整され、練歯磨には10～50%、液状歯磨には0～30%配合することが好ましい。

また、人工唾液においては、塩化カリウムを0.1～0.2%、塩化ナトリウムを0.05～0.1%、塩化カルシウムを0.01～0.02%、塩化マグネシウムを0.004～0.006%配合することができ、必要によりリン酸二カリウムを0.01～0.05%配合させることができる。  
25

更に、口腔用組成物を錠剤、トローチ剤等の固形製剤として調製する場合は、非毒性の賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、更に上述した界面活性剤、甘味剤、香料等を配合し得る。

賦形剤としては、セルロース及びその誘導体、スターチ及びその誘導体、糖類、糖アルコール類等が挙げられ、具体的には結晶セルロース、乳糖、白糖、マンニトール、トウモロコシデンプン、パレイショデンプン、ヒドロキシプロビルスターチ、ケイ酸カルシウム、無水リン酸水素カルシウム、メタケイ酸アルミニン酸マグネシウム等が挙げられる。

結合剤としては、ヒドロキシプロビルセルロース、ヒドロキシプロビルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、デキストリン、デンプン、アルファー化デンプン等が挙げられる。

崩壊剤としては、カルメロース、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロビルセルロース、低置換度カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスボビドン等が挙げられる。

滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ショ糖脂肪酸エステル、無水ケイ酸、軽質無水ケイ酸、フマル酸ステアリルナトリウム等が挙げられる。

なお、賦形剤の配合量は1～10%、特に3～5%とすることができます、結合剤の配合量は0.1～1%、特に0.2～0.3%とすることができます。

一方、食品組成物においても、その食品の種類に応じた食品素材が用いられる。例えば、チューインガムの場合であれば、砂糖等の糖類10～50%、ガムベース50～90%を含有するものとし得、キャンディ等の飴菓子の場合であれば、水飴35～40%、砂糖60～65%を含有するものとし得る。

以下、実験例及び実施例と比較例を示し、本発明を具体的に説明するが、本発明は下記の実施例に制限されるものではない。なお、下記例で、特にことわらない限り、%は質量%を示す。また、下記例で重量平均分子量M<sub>w</sub>は、GPC法による測定値である。

## 25 GPC法

ポリグルタミン酸2mgを量り、0.1mol/Lリン酸緩衝液(約pH7.0)2mLに溶かし、試料溶液とする。別に、プルランP-82(P-10, P-50, P-200, P-1600)それぞれ2mgを量り、0.1mol/Lリン酸緩衝液2mLに溶かし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液50μL

につき、次の条件でG P C試験を行い、島津C-R 7 A・G P Cプログラムによりピークトップ分子量を求め、この値を分子量とする。

＜分析条件＞

検出器 : 示差屈折計

5 プレカラム : Shodex Asahipak GS-IG 7B (昭和電工(株)製), 7.6 mm I D × 100 mm 又は相当品

メインカラム : Shodex Asahipak GF-710 HQ (昭和電工(株)製), 7.6 mm I D × 300 mm + Shodex Asahipak GF-510 HQ (昭和電工(株)製), 7.6 mm I D × 300 mm 又は相当品

10 カラム温度 : 40°C付近の一定温度

移動相 : 0.1 mol/L リン酸緩衝液

15 リン酸水素二ナトリウム・無水 ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) 7.1 g 及びリン酸二水素カリウム ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) 6.8 g を水に溶かし、1 L とする。

流量 : 0.5 mL/min

測定時間 : 60 分

〔実験例1〕唾液分泌促進効果

20 ヤーポリグルタミン酸塩及びヒアルロン酸ナトリウムを各 0.1 % 含む被検洗口液を水で調整し、下記方法により唾液分泌促進効果を評価した。

唾液分泌促進評価試験法 :

試験前日に激しい運動等をして、口渴状態になっているパネル3名について、次の手順で唾液分泌量を測定した。

25 (1) 生理食塩水 20 mL で 30 秒間洗口した。

(2) その後、唾液を喀痰処理器に吐き出しながら、蓄積された唾液量を 5 分毎、30 分まで測定した。

(3) 直後、被検液 20 mL で 30 秒間洗口した。

(4) (2) と同様に、新たに 30 分までの累積唾液量を測定した。

パネル3名の30分間の生理食塩水（コントロール）洗口後の唾液分泌量に対する被検液洗口後の唾液分泌量の増加率の平均を表1に示した。また、5分毎の累積唾液量経時変化を第1図～第4図に示した。

5

表 1

被検洗口液	増加率 (%)
0.1% ギャーポリグルタミン酸ナトリウム (平均分子量120万)	151
0.1% ギャーポリグルタミン酸カリウム (平均分子量120万)	128
0.1% ギャーポリグルタミン酸ナトリウム (平均分子量30万)	132
0.1% ヒアルロン酸ナトリウム (比較例)	109

表1及び第1図～第4図の結果から、ギャーポリグルタミン酸に唾液分泌促進作用が認められた。

〔実験例2〕 潤い感及び味強度

10 表2に示した各被検体の0.1%水溶液を調製し、パネル3名が各溶液20mLで30秒間洗口し、吐き出した。15分後の口腔潤い感の強さ及び口中の清涼感を、下記の基準に従って評点し、パネル3名の合計点から評価結果を表2に示した。

表 2

被検体	潤い	味	味の特徴
γ-ポリグルタミン酸ナトリウム (平均分子量120万)	◎	○	無味
γ-ポリグルタミン酸カリウム (平均分子量120万)	◎	○	無味
γ-ポリグルタミン酸ナトリウム (平均分子量30万)	◎	○	無味
クエン酸(比較例)	×	×	酸味
コーラノキ種子:水抽出物(比較例)	×	△	弱香味
バビンロウ種子:50%エタノール抽出物(比較例)	×	×	苦甘味
ヒアルロン酸ナトリウム(比較例)	○	○	無味

\* 実験例1と同様のγ-ポリグルタミン酸を使用

#### 潤い感の強さの評価

5 評点基準:

強度	強い	弱い	わずか	なし
評点	3	2	1	0

評価:

評点の合計	7~9	4~6	1~3	0
強度	強い	弱い	わずか	なし
評価	◎	○	△	×

#### 味の強さの評価

強度	なし	弱い	強い
評価	○	△	×

15 以下、処方例(実施例1~18)を示す。なお、ポリグルタミン酸塩の中和度はいずれもpH7である。下記の口腔用組成物及び食品組成物はいずれも良好な唾液分泌促進効果を有する。

[実施例1] 練歯磨

沈降性シリカ	25.00%
グリセリン	25.00
ソルビット	15.00
キシリトール	10.00
5 ラウロイルデカグリセリンエステル	1.00
ミリスチン酸ジエタノールアミド	2.00
香料	1.00
サッカリンナトリウム	0.20
γ-ポリグルタミン酸カルシウム (Mw 100万)	0.10
10 精製水	残部
計	100.0%
<b>〔実施例2〕 液状歯磨</b>	
水酸化アルミニウム	25.00%
グリセリン	40.00
15 ソルビット	15.00
カルボキシメチルセルロース (重合度=500)	0.20
プロピレングリコール	2.00
ラウリル硫酸ナトリウム	1.50
モノラウリン酸デカグリセリル	1.00
20 香料	1.00
サッカリンナトリウム	0.10
γ-ポリグルタミン酸ナトリウム (Mw 150万)	0.10
精製水	残部
計	100.0%

25	〔実施例3〕 口腔用軟膏	
	流動パラフィン	15.00%
	セタノール	10.00
	グリセリン	20.00
	ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル	5.00

香料	0. 50
サッカリンナトリウム	0. 10
γ-ポリグルタミン酸リジン塩 (Mw 30万)	0. 20
<u>精製水</u>	<u>残部</u>
5 計	100. 0%

## 〔実施例4〕 洗口液

エタノール	20. 00%
香料	1. 00
ポリオキシエチレン (EO 60) 硬化ヒマシ油	0. 30
10 モノフルオロリン酸ナトリウム	0. 10
サッカリンナトリウム	0. 05
γ-ポリグルタミン酸ナトリウム (Mw 120万)	0. 20
<u>精製水</u>	<u>残部</u>
計	100. 0%

## 〔実施例5〕 うがい用錠剤

炭酸水素ナトリウム	53. 0%
クエン酸	18. 0
無水硫酸ナトリウム	12. 0
第2リン酸ナトリウム	10. 0
20 ポリエチレングリコール	3. 0
香料	2. 0
<u>γ-ポリグルタミン酸アンモニウム (Mw 8万)</u>	<u>2. 0</u>
計	100. 0%

## 〔実施例6〕 トローチ

25 キシリトール	92. 0%
アラビアゴム	5. 0
タルク	2. 0
ステアリン酸マグネシウム	0. 7
<u>γ-ポリグルタミン酸カリウム (Mw 120万)</u>	<u>0. 3</u>

	計	100.0%
〔実施例7〕 咀嚼錠		
	エリスリトール	85.0%
	馬鈴薯デンプン	4.0
5	タルク	3.5
	ステアリン酸マグネシウム	1.5
	クエン酸	5.0
	<u>γ-ポリグルタミン酸アルギニン塩 (Mw 120万)</u>	<u>1.0</u>
	計	100.0%
10	〔実施例8〕 義歯安定剤（ガム状）	
	酢酸ビニル樹脂	60.0%
	軽質炭酸カルシウム	3.0
	ミツロウ	3.0
	ポリプロピレングリコール	3.0
15	γ-ポリグルタミン酸エタノールアミン塩 (Mw 150万)	1.0
	<u>60%エタノール</u>	<u>残部</u>
	計	100.0%
〔実施例9〕 義歯安定剤（粉末）		
20	カルボキシメチルセルロースナトリウム	74.0%
	ポリエチレンオキサイド	24.0
	<u>γ-ポリグルタミン酸 (Mw 30万)</u>	<u>2.0</u>
	計	100.0%
〔実施例10〕 義歯安定剤（ペースト状）		
25	カルボキシメチルセルロースナトリウム	32.0%
	ポリエチレンオキサイド	13.0
	ワセリン	40.0
	γ-ポリグルタミン酸アルギニン塩 (Mw 100万)	1.0
	pH調整剤	0.2

香料	0. 1
防腐剤	微量
色素	微量
<u>流動パラフィン</u>	<u>残部</u>
5 計	100. 0 %

## 〔実施例 1 1〕 口中清涼剤

エタノール	30. 0 %
キシリトール	10. 0
香料	2. 0
10 ポリオキシエチレン (EO 60) 硬化ヒマシ油	1. 5
γ-ポリグルタミン酸カリウム (Mw 100万)	1. 0
<u>精製水</u>	<u>残部</u>
計	100. 0 %

## 〔実施例 1 2〕 給水吸引機能付き口腔ケアシステム用溶液

15 グリセリン	2. 0 %
キシリトール	2. 0
ポリオキシエチレン (EO 60) 硬化ヒマシ油	1. 0
γ-ポリグルタミン酸エタノールアミン塩 (Mw 120万)	0. 5
pH調整剤	0. 2
20 香料	0. 2
防腐剤	微量
色素	微量
<u>精製水</u>	<u>残部</u>
計	100. 0 %

## 〔実施例 1 3〕 人工唾液

25 塩化カリウム	0. 15 %
塩化ナトリウム	0. 06
塩化マグネシウム	0. 005
塩化カルシウム	0. 015

	ヒドロキシプロピルセルロース	0. 1
	グリセリン	1. 0
	γ-ポリグルタミン酸カルシウム (Mw 150万)	0. 5
	香料	0. 02
5	防腐剤	微量
	<u>精製水</u>	<u>残部</u>
	計	100. 0%
	〔実施例14〕 噉下補助剤 (4. 5g 対水 100mL)	
	キサンタンガム	20. 0%
10	グアガム	4. 0
	γ-ポリグルタミン酸アンモニウム (Mw 30万)	1. 0
	<u>デキストリン</u>	<u>残部</u>
	計	100. 0%
	〔実施例15〕 キャンディ	
15	砂糖	50. 0%
	水飴	33. 0
	有機酸	2. 0
	香料	0. 2
	γ-ポリグルタミン酸ナトリウム (Mw 30万)	0. 1
20	<u>精製水</u>	<u>残部</u>
	計	100. 0%
	〔実施例16〕 チューインガム	
	砂糖	53. 4%
	ガムベース	20. 0
25	グルコース	10. 0
	水飴	16. 0
	香料	0. 5
	<u>γ-ポリグルタミン酸 (Mw 8万)</u>	<u>0. 1</u>
	計	100. 0%

## 〔実施例 17〕 ドリンク剤

ブドウ糖	1. 35%
果糖	1. 35
乳成分	0. 1
5 ヲーポリグルタミン酸ナトリウム (Mw 8万)	0. 1
塩化ナトリウム	0. 029
ピタミンC	0. 03
ピタミンB <sub>1</sub>	0. 00022
バリン	0. 0384
10 ロイシン	0. 0462
イソロイシン	0. 0154
クエン酸	0. 01
リンゴ酸	0. 01
香料	0. 01
15 水	残部
計	100. 0%

## 〔実施例 18〕 グミ

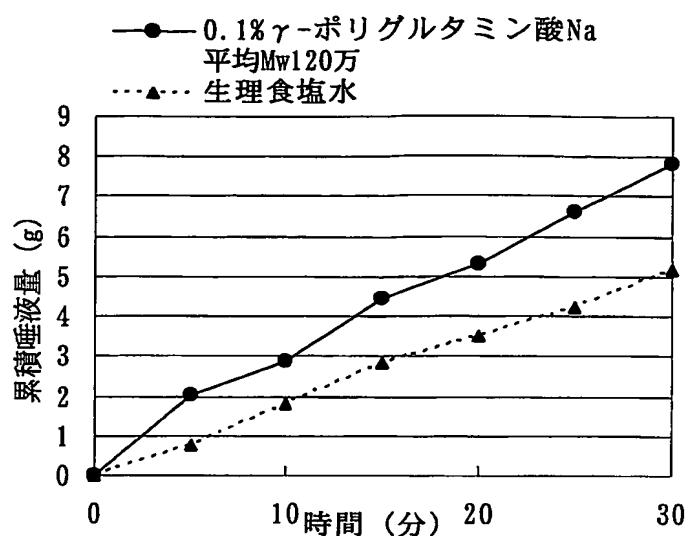
砂糖	40. 2%
水飴	48. 2
20 ゼラチン	8. 0
果汁	2. 0
クエン酸	0. 5
リンゴ酸	0. 5
香料	0. 5
25 ヲーポリグルタミン酸カルシウム (Mw 30万)	0. 1
計	100. 0%

## 請求の範囲

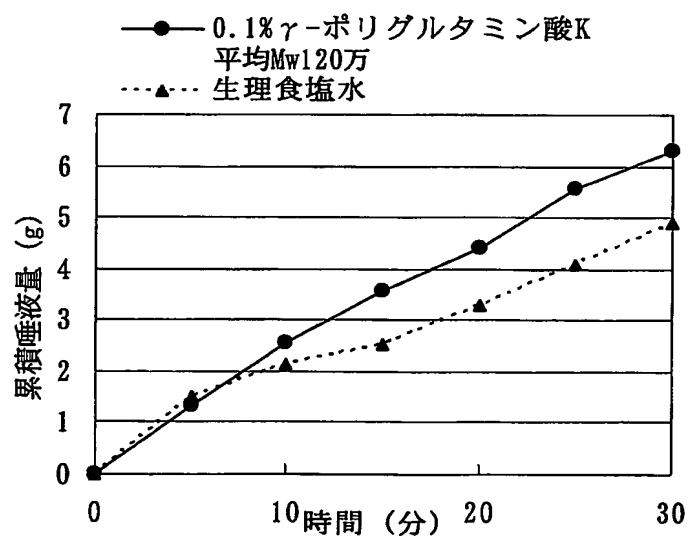
1. ポリグルタミン酸又はその塩からなることを特徴とする唾液分泌促進剤。
2. 請求の範囲第1項記載の唾液分泌促進剤を配合してなることを特徴とする口腔用組成物。
- 5 3. 請求の範囲第1項記載の唾液分泌促進剤を配合してなることを特徴とする食品組成物。
4. ポリグルタミン酸又はその塩の唾液分泌促進剤としての使用。

1/2

第1図

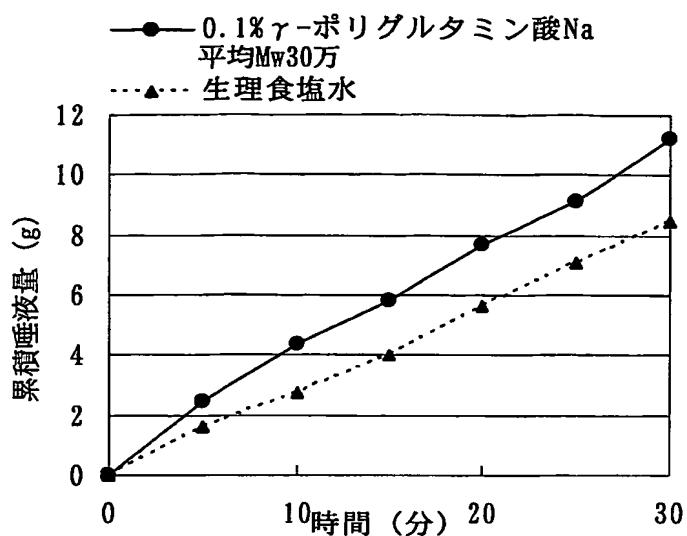


第2図

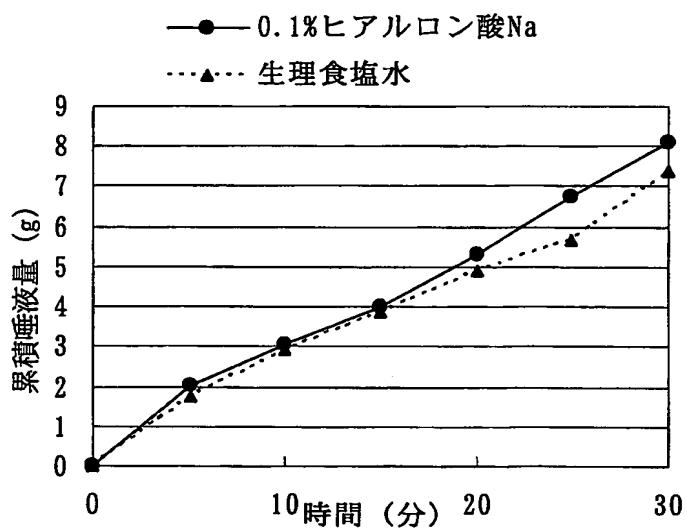


2/2

第3図



第4図



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/JP2004/017328

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/785, A23L1/30, A61K7/16, A61P1/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/785, A23L1/30, A61K7/16, A61P1/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 10-511351 A (The Procter & Gamble Co.), 04 November, 1998 (04.11.98), Full text & WO 96/19193 A & EP 793479 A	1-3
X	WO 02/002061 A (The Procter & Gamble Co.), 10 January, 2002 (10.01.02), Full text & US 6350438 B & EP 1294347 A & JP 2004-501942 A	1-3
X	JP 2003-526649 A (The Procter & Gamble Co.), 09 September, 2003 (09.09.03), Full text & WO 01/068046 A & EP 1263402 A & US 2003/003061 A	1-3

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"B"	earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
31 January, 2005 (31.01.05)

Date of mailing of the international search report  
15 February, 2005 (15.02.05)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Faxsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/017328

**C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/054657 A (The Procter & Gamble Co.), 02 August, 2001 (02.08.01), Full text & EP 1255526 A & JP 2004-500377 A	1-3
P, X	JP 2004-91404 A (Takuro ISHIBASHI), 25 March, 2004 (25.03.04), Full text (Family: none)	1-2

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/017328

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 4  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 4 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2) (a) (i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1' A61K 31/785, A23L 1/30, A61K 7/16, A61P 1/02

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1' A61K 31/785, A23L 1/30, A61K 7/16, A61P 1/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 10-511351 A (ザ、プロクター、エンド、ギャンブル、カンパニー) 1998.11.04, 全文 &WO 96/19193 A &EP 793479 A	1-3
X	WO 02/002061 A (ザ、プロクター、エンド、ギャンブル、カンパニー) 2002.01.10, 全文 &US 6350438 B &EP 1294347 A &JP 2004-501942 A	1-3

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に旨及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 31.01.2005	国際調査報告の発送日 15.02.2005
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 八原 由美子 4C 9261 電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X	JP 2003-526649 A (ザ、プロクター、エンド、ギヤンブル、カンパニー) 2003. 09. 09, 全文 &WO 01/068046 A &EP 1263402 A &US 2003/003061 A	1-3
X	WO 01/054657 A (ザ、プロクター、エンド、ギヤンブル、カンパニー) 2001. 08. 02, 全文 &EP 1255526 A &JP 2004-500377 A	1-3
P, X	JP 2004-91404 A (石橋 卓郎) 2004. 03. 25, 全文 (ファミリーなし)	1-2

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 4 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲4は治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない態様に係るものである。
2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

**BLACK BORDERS**

**IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

**FADED TEXT OR DRAWING**

**BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

**SKEWED/SLANTED IMAGES**

**COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

**GRAY SCALE DOCUMENTS**

**LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

**REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

**OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**